КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20030189/90
Разрешение № BG/MA/MP - 73311-2 / 06-11-2026
Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Конвулекс хроно 300 mg таблетки с удължено освобождаване
Convulex chrono 300 mg prolonged-release tablets

Конвулекс хроно 500 mg таблетки с удължено освобождаване
Convulex chrono 500 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Конвулекс хроно 300 mg съдържа 300 mg натриев валпроат (*sodium valproate)*.
Всяка таблетка Конвулекс хроно 500 mg съдържа 500 mg натриев валпроат (*sodium valproate)*.

Помощни вещества с известно действие:
Конвулекс хроно 300 mg съдържа 42 mg натрий във всяка таблетка с удължено освобождаване.
Конвулекс хроно 500 mg съдържа 70 mg натрий във всяка таблетка с удължено освобождаване.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Бели до почти бели таблетки с удължено освобождаване, с овална форма, разделителна линия и гравиран надпис „CC3”, респ. „CC5” от едната страна.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Конвулекс хроно 300 mg таблетки с удължено освобождаване и Конвулекс хроно 500 mg таблетки с удължено освобождаване се прилагат при възрастни, деца и юноши.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Епилепсия

- ***<u>Първично генерализирани припадъци и епилепсии</u>***
  - Типове пристъпи: абсанси, миоклонични, генерализирани тонично-клонични, инфантилни спазми
  - Генерализирани епилепсии и епилептични синдроми: абсансна епилепсия, ювенилна миоклонична епилепсия (синдром на Janz), епилепсия с генерализирани тонично-клонични припадъци при събуждане, фотосензитивни епилепсии
  - Синдром на Lennox-Gastaut

- ***<u>Фокални (парциални) пристъпи и епилепсии с или без вторична генерализация</u>***

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Биполярно афективно разстройство
Лечение и профилактика на манийни епизоди при биполярни разстройства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Конвулекс хроно е с удължено отделяне на натриевия валпроат, което намалява пиковата концентрация и осигурява по-равни плазмени концентрации през целия ден.

Дневната дозировка се определя в зависимост от възрастта и телесното тегло. Препоръчително е да се вземе под внимание индивидуалната чувствителност към валпроева киселина. Не е била установена зависимост между дневната доза, серумната концентрация и терапевтичния ефект, и затова оптималната доза трябва да се определя основно според клиничния отговор.

Деца от женски пол и жени с детероден потенциал
Лечението с валпроат трябва да се започне и проследява от лекар с клиничен опит в лечението на епилепсия или биполярно разстройство. Валпроат не трябва да се използва при деца от женски пол и при жени с детероден потенциал, освен ако другите лечения са неефективни или не се понасят добре (вж. точка 4.4 и 4.6), а ползата и рискът трябва внимателно да се оценяват при редовни клинични прегледи.
Валпроат се предписва и отпуска в съответствие с Програмата за предпазване от бременност при употреба на валпроат (вж. точка 4.3 и 4.4).
Валпроат трябва да се предписва предимно като монотерапия, с най-ниската ефективна доза, ако е възможно, в лекарствена форма с удължено освобождаване. Дневната доза трябва да бъде разделена поне на две отделни дози (вж. точка 4.6).

Мъже
Препоръчва се лечението с Конвулекс да се започне и контролира от специалист с опит в лечението на епилепсия или биполярно разстройство (вж. точки 4.4 и 4.6).

Епилепсия:

Монотерапия
Обичайната дозировка е както следва:

Възрастни
Лечението се започва с 500-600 mg дневно, след което дозата бавно се повишава на тридневни интервали, до постигане на контрол върху пристъпите. Това най-често се постига при дозировка между 1 000 mg и 2 000 mg дневно т.е. 20 30 mg/kg телесна маса. Когато не се получи адекватен контрол върху пристъпите при тази дозировка, дозата може да се повиши до 2 500 mg дневно.

Педиатрична популация

Деца над 20 kg:
Първоначалната доза трябва да бъде 250-300 mg дневно (независимо от теглото) с разредени интервали на покачване, до получаване на контрол върху пристъпите; най-често това се получава при 20-30 mg/kg телесна маса дневно. Когато не се получи адекватен контрол върху пристъпите при тази дозировка, тогава дозата може да се повиши до 35 mg/kg телесна маса дневно.

Деца под 20 kg
Обикновено началната дозировка е приблизително 10-15 mg/kg телесно тегло дневно, последвано от покачване на дозировката при разредени интервали, до достигане на максимална доза от 50 mg/kg/24 часа.

Хора в напреднала възраст
Въпреки, че фармакокинетиката на валпроата се променя с напредване на възрастта, това има

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

ограничено клинично значение и дозировката се определя от контрола върху пристъпите. С възрастта нараства обемът на разпределение поради намаленото свързване със серумния албумин, делът на свободното лекарство нараства. Това трябва да се има пред вид при клиничното интерпретиране на плазмените нива на валпроевата киселина.

Пациенти с бъбречна недостатъчност и/или нарушение на чернодробната функция
При пациенти с бъбречна недостатъчност може да се наложи намаляване на дозата или увеличаване на дозата при пациенти на хемодиализа. Валпроат се отделя при диализа (вж. точка 4.9). Дозировката трябва да се променя според клиничното проследяване на пациента (вж. точка 4.4). Дозата трябва да бъде съобразена с клиничните прояви, докато мониторирането на плазмените концентрации може да бъде неверен ориентир (вж. точка 5.2).

Комбинирана терапия
Когато се започва лечение с Конвулекс хроно при пациенти, които вече приемат други антиконвулсанти, приемът на последните трябва да бъдат спиран бавно и постепенно, а повишаването на дозата на Конвулекс хроно трябва да става постепенно, като целта е оптималната дозировка да бъде достигната за около две седмици. В някои случаи се оказва необходимо да се повиши дневната дозировка с 5 до 10 mg/kg/дневно, когато се прилага комбинация с антиконвулсанти, които предизвикват индукция на чернодробната ензимна активност, например - фенитоин, фенобарбитал и кармабазепин.

След прекратяване приема на ензимни индуктори, е възможно да се постигне контрол върху пристъпите с по-ниски дози Конвулекс хроно. Когато се прилага едновременно с барбитурати и се забележи известно седиране (особено при деца), дозата на барбитурата трябва да бъде понижена.

Педиатрична популация
NB. При деца, при състоянието, при което се изисква дозировката да бъде по-висока от 40 mg/kg/дневно, трябва да се мониторират клинично-химичните и хематологичните параметри.

Оптималната дозировка се определя главно от постигането на контрол върху пристъпите и редовно измерване на плазмените нива не е необходимо. Измерването на плазмените нива, обаче, е необходимо и може да бъде изключително полезно, когато не се постига добър клиничен контрол или се подозира появата на нежелани реакции (вж. точка 5.2).

Афективни психози (само при възрастни пациенти):
Препоръчва се първоначална доза 500-1000 mg дневно, разделена на един-два приема. Силно възбудени пациенти могат да бъдат лекувани с дози до 1 500 mg/дневно. Постепенно покачване на дозата може да се извършва през 2-4 дни, като то трябва да бъде придружено с мониториране на плазмените нива (терапевтични граници 50-125 mg/l), докато се постигне желаният клиничен ефект или се появят нежелани реакции. Профилактичното лечение е индивидуално и се провежда с най-ниската ефективна доза.

Педиатрична популация
Ефикасността на Конвулекс при деца под 18 години в лечението на манийни епизоди при биполярно разстройство не е установена. За повече информация за безопасността при деца, вижте точка 4.8.

Начин на приложение

Конвулекс хроно таблетки са предназначени за орално приложение.

Конвулекс хроно може да се приема един път или два пъти дневно. Таблетките Конвулекс хроно могат да бъдат разчупвани на половинки, но не трябва да бъдат разтрошавани или сдъвквани. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно течност по време или след хранене.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.3 Противопоказания

Конвулекс хроно е противопоказан в следните случаи:

- Свръхчувствителност активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активни чернодробни заболявания
- Фамилна анамнеза за тежка чернодробна дисфункция (в частност свързана с прием на лекарства)
- Порфирия
- Едновременното приложение с мефлохин
- Остър и хроничен хепатит
- Пациенти с митохондриални нарушения, причинени от мутации в ядрения ген, кодиращ митохондриалния ензим полимераза γ (POLG), напр. синдром на Alpers-Huttenlocher, както и при деца под 2 годишна възраст, за които се смята, че имат нарушение, свързано с POLG гена (виж точка 4.4)
- Пациенти с известни нарушения в урейния цикъл (вж. точка 4.4)

<u>Лечение на епилепсия</u>
- По време на бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение (виж точка 4.4 и 4.6).
- При жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на програмата за предпазване от бременност (виж точка 4.4 и 4.6).

<u>Лечение на биполярно разстройство</u>
- По време на бременност (виж точка 4.4 и 4.6).
- При жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на програмата за предпазване от бременност (виж точка 4.4 и 4.6).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Програма за предпазване от бременност

Валпроат има висок тератогенен потенциал и при децата, изложени на валпроат in utero, има висок риск от вродени малформации и нарушения в развитието на нервната система (вж. точка 4.6).

Конвулекс хроно е противопоказан в следните случаи:

Лечение на епилепсия
- По време на бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение (виж точка 4.3 и 4.6).
- При жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на програмата за предпазване от бременност (виж точка 4.3 и 4.6).

Лечение на биполярно разстройство
- По време на бременност (виж точка 4.3 и 4.6).
- При жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на програмата за предпазване от бременност (виж точка 4.3 и 4.6).

Условия на програмата за предпазване от бременност:

Предписващият лекар трябва да гарантира, че:
- индивидуалните обстоятелства са задължително оценявани във всеки отделен случай, като пациентката трябва да бъде включена в дискусията, за да се осигури ангажираността ѝ, да се обсъдят терапевтичните възможности и да се гарантира нейното разбиране на рисковете и необходимите мерки за свеждане на рисковете до минимум.
- потенциалът за настъпване на бременност е оценен при всички пациентки от женски пол.
- пациентката е разбрала и потвърдила, че осъзнава рисковете от вродени малформации и нарушения в развитието на нервната система, включително степента на тези рискове за децата, с експозиция in utero на валпроат.
- пациентката разбира необходимостта от провеждане на тест за бременност преди започване на лечението и по време на лечението, както е необходимо.
- пациентката е консултирана по отношение на контрацепцията и е в състояние да се съобрази с необходимостта от използване на ефективна контрацепция*, без прекъсване по време на целия период на лечение с валпроат.
- пациентката разбира необходимостта от редовен (поне веднъж годишно) преглед на лечението от специалист с опит в лечението на епилепсия, биполярно разстройство.
- пациентката разбира необходимостта да се консултира със своя лекар веднага щом планира бременност, за да се осигури своевременно обсъждане и преминаване към алтернативни възможности за лечение преди зачеване и преди да се прекрати контрацепцията.
- пациентката разбира необходимостта от спешна консултация със своя лекар в случай на бременност.
- пациентката е получила Ръководството за пациента.
- пациентката потвърждава, че е разбрала рисковете и необходимите предпазни мерки, свързани с употребата на валпроат (Годишен формуляр за потвърждение осъзнаването на риска).

Тези условия се отнасят и за жени, които понастоящем не са сексуално активни, освен когато предписващият лекар смята, че съществуват убедителни причини да се посочи, че няма риск от настъпване на бременност.

Деца от женски пол
- Предписващите лекари трябва да са сигурни, че родителите/полагащите грижи за дете от

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

женски пол разбират необходимостта да се свържат със специалист веднага след като детето от женски пол, което приема валпроат, получи менархе.
- Предписващият лекар трябва да гарантира, че родителите/полагащите грижи за деца от женски пол, които са получили менархе, са получили подробна информация за рисковете от вродени малформации и изоставане в развитието на нервната система, включително степента на тези рискове за децата, с експозиция in utero на валпроат.
- При пациентки, които са получили менархе, предписващият лекар трябва да преоценява ежегодно нуждата от терапия с валпроат и да обмисли алтернативни възможности за лечение. Ако валпроат е единственото подходящо лечение, трябва да се обсъдят необходимостта от използване на ефективна контрацепция и всички други условия на Програмата за предпазване от бременност. Специалистът трябва да положи всички усилия детето от женски пол да премине на алтернативно лечение, преди да е навършило пълнолетие.

Тест за бременност
Преди началото на лечението с валпроат трябва да се изключи бременност. Не трябва да се започва лечение с валпроат при жени с детероден потенциал без отрицателен резултат от тест за бременност (кръвен тест за бременност), потвърден от лекар, за да се изключи нежеланата употреба по време на бременност.

Контрацепция
Жените с детероден потенциал, на които е предписан валпроат, трябва да използват ефективна контрацепция без прекъсване през целия период на лечение с валпроат. На тези пациентки трябва да бъде предоставена изчерпателна информация относно предпазването от бременност и трябва да бъдат насочени за съвет относно контрацепция, ако не използват ефективна такава. Трябва да се използва най-малко един ефективен метод за контрацепция (за предпочитане независима от потребителя форма, като например вътрематочна спирала или имплантат), или две допълващи се форми на контрацепция, включително бариерен метод. Индивидуалните обстоятелства трябва да се оценяват при всеки отделен случай, когато се избира метод на контрацепция, като пациентката трябва да се включи в обсъждането, за да се гарантира нейната ангажираност и спазването на избраните мерки. Даже да има аменорея, тя трябва да спазва всички съвети за ефективна контрацепция.

Средства съдържащи естроген
Едновременната употреба със средства съдържащи естроген, включително съдържащите естроген хормонални контрацептиви, би могло да доведе до намаляване на ефикасността на валпроат (вж. точка 4.5). Предписващите лекари трябва да проследяват клиничния отговор (контрол на припадъците) при започване или прекратяване на лечението със средства съдържащи естроген.

Годишен преглед на лечението от медицински специалист
Специалистът трябва поне веднъж годишно да преценява дали валпроат е най подходящото лечение за пациентката. Специалистът трябва да обсъди Годишния формуляр за потвърждение осъзнаването на риска при започване на лечението и при всеки годишен преглед, и да гарантира, че пациентът е разбрал съдържанието му.

Планиране на бременността
За показанието епилепсия, ако жената планира да забременее, терапията с валпроат трябва да се преоцени от специалист с опит в лечението на епилепсия и да се обмислят алтернативни възможности за лечение. Трябва да се положат всички усилия, за да се премине на подходящо алтернативно лечение преди зачеване и преди прекратяване на контрацепцията. Ако смяната на лечението не е възможна, жената трябва да получи допълнителна консултация относно рисковете с валпроат за неродено дете в подкрепа на информираното й вземане на решение относно семейното планиране.

За показанието биполярно разстройство, ако жената планира да забременее, трябва да се

проведе консултация със специалист с опит в лечението на биполярно разстройство и лечението с валпроат трябва да се преустанови, и ако е необходимо да се премине на алтернативно лечение преди зачеване и преди прекратяване на контрацепцията.

<u>В случай на бременност</u>
Ако жена, която се лекува с валпроат, забременее, тя трябва незабавно да се насочи към специалист, за да се преоцени лечението с валпроат и да се обсъдят алтернативни възможности. Всички пациентки с експозиция на валпроат по време на бременност и техните партньори трябва да бъдат насочени към специалист за оценка и консултиране (специализиран пренатален мониторинг) относно експонираната бременност (виж точка 4.6).

<u>Фармацевтът трябва да гарантира, че</u>

- при всяко отпускане на валпроат е предоставена карта на пациента и пациентките разбират нейното съдържание.
- пациентките са посъветвани да не спират лечението с валпроат и незабавно да се свържат със специалист при планирана или подозирана бременност.

<u>Обучителни материали</u>

За да се подпомогнат медицинските специалисти и пациентките в действията да се избегне експозицията на валпроат по време на бременност, притежателят на разрешението за употреба е предоставил обучителни материали за подсилване на предупрежденията и предоставяне на указания относно употребата на валпроат при жени с детероден потенциал и информация за съдържанието на програмата за предпазване от бременност. На всички жени с детероден потециал, които използват валпроат, трябва да се предостави ръководство за пациента и карта на пациента.
Трябва да се използва годишен формуляр за потвърждение осъзнаването на риска при започване на лечението и по време на всеки годишен преглед на лечението с валпроат от специалиста.

<u>Употреба при пациенти от мъжки пол</u>

Ретроспективно обсервационно проучване показва повишен риск от разстройства на неврологичното развитие (neurodevelopmental disorders, NDD) при деца, чиито бащи са лекувани с валпроат през 3-те месеца преди зачеването, в сравнение с децата, чиито бащи са лекувани с ламотрижин или леветирацетам (вж. точка 4.6).

Като предпазна мярка, предписващите лекари трябва да информират пациентите мъже за този потенциален риск (вж. точка 4.6) и да обсъдят необходимостта от обмисляне на ефективна контрацепция, включително и за партньорката, по време на употребата на валпроат и в продължение на поне 3 месеца след прекратяване на лечението. Пациентите от мъжки пол не трябва да дарят сперма по време на лечението и в продължение на поне 3 месеца след прекратяване на лечението.

Пациентите от мъжки пол, лекувани с валпроат, трябва редовно да се преглеждат от лекуващия ги лекар, за да се прецени дали валпроатът остава най-подходящото лечение за тях. За пациенти от мъжки пол, които планират да заченат дете, трябва да се обмислят и да се обсъдят с тях подходящи алтернативи на лечението. Във всеки отделен случай трябва да се оценят индивидуалните обстоятелства. Препоръчително е при необходимост да се потърси съвет от специалист с опит в лечението на епилепсия или биполярно разстойство.

Налични са обучителни материали за медицински специалисти и пациентите мъже, на пациентите от мъжки пол, използващи валпроат, трябва да се предостави ръководство за пациента.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване: При пациенти, лекувани с антиепилептици по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептици също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при натриев валпроат. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

Чернодробни: рутинно измерване на чернодробната функция трябва да бъде извършено преди започване на лечението и периодично провеждано през първите шест месеца, особено при тези пациенти, които попадат в рискова група или имат анамнестични данни за заболяване на черния дроб. Такива пациенти трябва да бъдат обект на често мониториране (вж. точка 4.8).

Хематологични: Преди започване на лечението, както и преди хирургическа интервенция, клиницистът трябва да се подсигури, като извърши кръвни тестове (изброяване на кръвните елементи, измерване на време на кървене, коагулационни тестове), с цел избягване на усложнения, свързани с кръвотечение (вж. точка 4.8).

Панкреатит: Много рядко се съобщава за тежки панкреатити, които могат да бъдат фатални. Рискът от фатален изход е по-голям при малки деца и намалява с нарастване на възрастта. Тежки припадъци или тежки неврологични усложнения с прилагане на комбинирана антиконвулсивна терапия могат да бъдат рисков фактор за тежък панкреатит. Съчетанието на чернодробно увреждане с панкреатит повишава риска от фатален изход. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират с лекуващия си лекар незабавно след появата на симптоми от страна на храносмилателния тракт или панкреатит (например коремна болка, гадене и повръщане). Медицинско изследване (включително измерване на серумната амилаза) трябва да бъде извършено при пациентите, при които се подозира панкреатит, а лечението с Конвулекс хроно трябва да бъде прекратено, ако диагнозата панкреатит се потвърди.

Напълняване: Валпроатът често предизвиква нарастване на телесното тегло, което може да бъде значително и прогресивно. Всички пациенти, трябва да бъдат предупредени за този риск при започване на лечението и да бъдат предприети съответните мерки за предотвратяване на напълняването.

Системен лупус еритематодес: Специално внимание се изисква, когато това лекарство се използва при пациенти, които имат симптоми, насочващи към системен лупус еритематодес и по-рядко симптоми на друго имунно заболяване. (вж. точка 4.8).

Тежки кожни нежелани реакции и ангиоедем
Тежки кожни нежелани реакции (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), като синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome, SJS), токсична епидермална некролиза (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), еритема мултиформе и ангиоедем, са съобщени във връзка с лечението с валпроат. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на сериозни кожни прояви и да бъдат наблюдавани внимателно. В случай, че се наблюдават признаци на SCARs или ангиоедем, е необходима бърза оценка и лечението трябва да се преустанови, ако диагнозата на SCAR или ангиоедем се потвърди.

Хиперамониемия. Когато се подозира ензимен дефицит в урейния цикъл, още преди започване на лечението с валпроат трябва да се извършат съответните метаболитни изследвания, поради риска от хиперамониемия, свързана с приложението на валпроат.

Захарен диабет: Валпроатът се елиминира предимно чрез бъбреците, частично под формата на кетонни тела, което може да даде фалшиво положителни резултати при тестуване на урината и трябва да има пред вид при диагностициране на възможни диабетици.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Дефицит на карнитин палмитоил трансфераза (CPT) тип II:
Пациенти с наличен дефицит на карнитин палмитоил трансфераза (CPT) тип II трябва да бъдат предупредени за по-голям риск от рабдомиолиза, когато приемат валпроат.

Пациенти с известно или подозирано митохондриално заболяване:
Валпроат може да предизвика или да влоши клиничните признаци на подлежащите митохондриални заболявания, причинени от мутации в митохондриалната ДНК, както и в гена в ядрото, кодиращ POLG. По-специално, по-висок процент на валпроат-индуцирана остра чернодробна недостатъчност и свързана с черния дроб смърт се съобщава при пациенти с наследствени невrометаболитни синдроми, причинени от мутации в гена, кодиращ митохондриалния ензим полимераза γ (POLG), напр. синдром на Alpers-Huttenlocher.
Нарушения, свързани с POLG, трябва да се подозират при пациенти с фамилна анамнеза или насочващи симптоми на свързано с POLG нарушение, включително, но не само необяснима енцефалопатия, рефрактерна епилепсия (фокална, миоклонична), статус епилептикус с клинична проява, изоставане в развитието, психомоторна регресия, аксонална сензомоторна невропатия, миопатия, церебрална атаксия, офталмоплегия или усложнена мигрена с аура в окципиталната област. Тестът за POLG мутация се извършва в съответствие с настоящата клинична практика за диагностичната оценка на такива нарушения (вж. точка 4.3).

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на валпроата върху други лекарства

- Невролептици, МАО- инхибитори, антидепресанти и бензодиазепини
Валпроатът може да потенцира ефектите на други психотропни средства, като невролептици, МАО-инхибитори, антидепресанти и бензодиазепини. Препоръчва се клинично мониториране и, при необходимост, дозата трябва да бъде коригирана.

- Фенобарбитал
Валпроатът повишава серумните концентрации на фенобарбитала (дължи се на потискане на чернодробния катаболизъм) и може да се получи седиране, по-често срещано при деца. Препоръчва се клинично мониториране през първите 15 дни на комбинираното лечение с незабавно намаляване на дозата на фенобарбитала, ако се прояви седиране, както и определяне на плазмените нива на фенобарбитала при необходимост.
- Примидон
Валпроатът повишава плазмените нива на примидона с изостряне на нежеланите реакции (като седиране), като тези белези се проявяват при продължително лечение. Препоръчва се клинично мониториране, особено в началото на комбинирана терапия с коригиране на дозата при необходимост.

- Фенитоин
Валпроатът понижава общата плазмена концентрация на фенитоин. По-често валпроатът повишава свободните форми на фенитоина, с възможни симптоми на предозиране (валпроатът измества фенитоина от местата на свързване върху плазмените протеини и намалява чернодробния му метаболизъм). Препоръчва се клинично мониториране, когато се определят плазмените нива на фенитоина. Трябва да се определят и свободните форми.

- Карбамазепин
Съобщава се за прояви на клинична токсичност при едновременно приложение на валпроат и карбамазепин, тъй като валпроатът може да потенцира токсичния ефект на карбамазепина. Препоръчва се клинично мониториране, особено в началото на комбинирана терапия, и коригиране на дозата при необходимост.

- Ламотрижин
Валпроатът може да намали метаболизма на ламотрижина и да повиши средното време на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

полуживот. Следователно, при необходимост, дозата трябва да бъде коригирана (намаляване на дозата на ламотрижина). Съвместната употреба може да увеличи риска от обриви.

- *Зидовудин*
Валпроатът може да повиши плазмената концентрация на зидовудин, което да доведе до повишаване токсичността на зидовудина.

- *Витамин К-зависими антикоагуланти*
Антикоагулантният ефект на варфарин и другите кумаринови антикоагуланти може да се повиши вследствие на изместването им от местата на свързване върху плазмените протеини от валпроевата киселина. Често трябва да се мониторира протромбиновото време.

- *Темозолид*
Едновременното приложение на темозоломид и валпроат може да доведе до леко намаляване на клирънса на темозоломид, което няма значима клинична стойност.

- *Мефлохин*
Ускорява метаболизма на валпроата и има конвулсивен ефект, поради което, в случай на комбинирана терапия, може да се наблюдават гърчове.

- *Нимодипин*
Едновременното лечение с натриев валпроат и нимодипин може да увеличи с 50% експозицията с нимодипин.

- *Клозапин*
Едновременното лечение с валпроат и клозапин може да повиши риска от неутропения и клозапин-индуциран миокардит. Ако е необходима съпътстваща употреба на валпроат с клозапин, е необходимо внимателно проследяване и за двете събития.

Ефекти на други лекарства върху валпроата

Антиепилептиците с ензимен индуциращ ефект (*фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин*) намаляват плазмената концентрация на валпроевата киселина. Дозировката трябва да бъде коригирана съобразно плазмените нива в случаите на комбинирана терапия.

От друга страна, комбинацията *фелбамат* и валпроат може да повиши плазмените нива на валпроата. Дозирането на валпроата трябва да се мониторира.

Мефлохин и *хлорохин* могат да понижат пристъпния праг. *Мефлохин* в добавка може да понижи нивото на валпроата. Дозата на Конвулекс хроно трябва съответно да бъде коригирана.

В случаите на едновременна употреба на валпроат *с вещества с висок афинитет на свързване към плазмените протеини* (напр. аспирин), плазмените нива на свободната натриев валпроат могат да се повишат.

Плазмените нива на валпроата могат да нараснат (като резултат от намален чернодробен метаболизъм) при едновременно приложение с *циметидин* или *еритромицин*.

Карбапенемните антибиотици могат на намалят плазмената натриев валпроат до субтерапевтични нива. Ако се налага приложение на такива антибиотици, препоръчва се често мониториране на плазмените нива на валпроевата киселина.

Холестирамин може да намали абсорбцията на валпроата.

Средства съдържащи естроген, включително съдържащи естроген хормонални контрацептиви
Естрогените са индуктори на изоформи на UDP-глюкуронозил трансферазата (UGT), участващи в

глюкуронирането на валпроат и могат да увеличат клирънса на валпроат, което да доведе до намалена серумна концентрация на валпроата и възможно намаляване на ефикасността на валпроата (вж. точка 4.4). Да се обмисли проследяване на серумните нива на валпроата.
От друга страна, валпроат няма ензим-индуциращ ефект, вследствие на което валпроат не намалява ефикасността на естропрогестативните средства при жени приемащи хормонални контрацептиви.

Метамизол
Едновременното приложение на валпроат с метамизол, който е индуктор на лекарство-метаболизиращи ензими, включително CYP2B6 и CYP3A4, може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на валпроат, с потенциално намаляване на клиничната ефикасност. Поради това се препоръчва повишено внимание при едновременно приложение на метамизол и валпроат; клиничният отговор и/или нивата на лекарствата трябва да се проследяват по подходящ начин.

Други взаимодействия

Изисква се внимание при едновременно приложение на Конвулекс хроно с по-нови антиепилептици, чиято фармакодинамика може да не е напълно установена.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност и жени с детероден потенциал

Лечение на епилепсия • Валпроат е противопоказан по време на бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение • Валпроат е противопоказан при жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на програмата за предпазване от бременност (виж точка 4.3 и 4.4) Лечение на биполярно разстройство • Валпроат е противопоказан по време на бременност • Валпроат е противопоказан при жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на програмата за предпазване от бременност (виж точка 4.3 и 4.4)

Тератогенност и ефекти върху развитието от in utero експозиция

Рискове, свързани с експозиция на валпроат по време на бременност
При жените, както монотерапията, така и политерапията с валпроат са свързани с абнормен изход на бременността. Наличните данни показват, че антиепилептичната политерапия, включваща валпроат, е свързана с по-висок риск от вродени малформации в сравнение с монотерапия с валпроат.
Показано е, че валпроат преминава плацентарната бариера както при животински видове, така и при хора (вж. точка 5.2).
При животни: установени са тератогенни ефекти при мишки, плъхове и зайци (вж. точка 5.3).

Вродени малформации в резултат на експозиция in utero
Данните, получени от мета-анализ (включени регистри и кохортни проучвания) показват, че 10,73% от децата на жени с епилепсия, експонирани на монотерапия с валпроат по време на бременността страдат от вродени малформации (95% CI: 8.16 -13.29). Това представлява по-висок риск от тежки малформации отколкото в общата популация, при която рискът е около 2-3%. Рискът е дозозависим, но праговата доза, под която не съществува риск, не може да се определи.

Наличните данни показват нарастване на случаите на малки и тежки малформации. Най-честите случаи на малформации включват дефекти на невралната тръба, лицев дисморфизъм, заешка устна и вълча паст, краниостеноза, сърдечни, бъбречни и урогенитални дефекти, дефекти на крайниците (включително двустранна аплазия на лъчевата кост), и множество аномалии на различни системи в човешкия организъм.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

In utero експозиция на валпроат може да доведе до увреждане на слуха или глухота в резултат на малформации на ушите и/или носа (вторичен ефект) и/или в резултат на директна токсичност върху слуховия апарат. Има случаи, описващи както едностранна, така и двустранна глухота или увреждане на слуха. Не за всички случаи са докладвани резултатите. Когато са докладвани резултати, в по-голямата част от случаите няма възстановяване.

Експозиция in utero на валпроат може да доведе до очни малформации (включително колобома, микрофталмия), които се съобщават във връзка с други вродени малформации. Тези очни малформации могат да засегнат зрението.

Нарушения в развитието на нервната система в резултат на експозиция in utero
Данни показват, че експозиция на валпроат *in utero* може да има неблагоприятни ефекти върху психическото и физическото развитие на децата, изложени на такава експозиция. Рискът изглежда е дозозависим, а праговата доза, под която рискът не съществува, не може да се установи въз основа на наличните данни. Точният рисков гестационен период за тези ефекти е несигурен и възможността за риск по време на цялата бременност не може да се изключи.

Проучвания при деца в предучилищна възраст, изложени на експозиция на валпроат in utero по време на бременност показват, че при до 30-40% от случаите се наблюдава забавяне в тяхното ранно развитие, като говор, по-късно прохождане, по-ниски интелектуални способности, лоши езикови умения (говорене и разбиране) и проблеми с паметта.

Коефициент за интелигентност (IQ), оценен при деца на 6 години с анамнеза за експозиция на валпроат *in utero*, е средно 7-10 пункта по-нисък от този при деца, които са изложени на други антиепилептични продукти. Има доказателства при деца с експозиция на валпроат, че рискът от нарушаване в интелекта може да бъде независим от коефициент на интелигентност (IQ) на майката, въпреки че ролята на смущаващите фактори не може да се изключи при деца.

Данните по отношение на дългосрочния изход са ограничени.

Наличните данни показват, че децата с експозиция на валпроат *in utero* са с повишен риск от разстройства в аутистичния спектър (приблизително три пъти) и детски аутизъм (около пет пъти) в сравнение с общата популация на проучването.

Ограничени данни показват, че при децата изложени на експозиция на валпроат in utero има по-голяма вероятност за проява на симптоми като дефицит на вниманието/хиперактивно разстройство (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD).

Жени в детеродна възраст
Средства съдържащи естроген
Средства съдържащи естроген, включително съдържащи естроген хормонални контрацептиви, могат да увеличат клирънса на валпроат, което би могло да доведе до намаляване на серумната концентрация на валпроат и възможно намаляване на ефикасността на валпроат (вж. точка 4.4 и 4.5).

Ако жената планира бременност
За показанието епилепсия, ако жената планира да забременее, терапията с валпроат трябва да се преоцени от специалист с опит в лечението на епилепсия и да се обмислят алтернативни възможности за лечение. Трябва да се положат всички усилия, за да се премине на подходящо алтернативно лечение преди зачеване и преди прекратяване на контрацепцията (виж точка 4.4). Ако смяната на лечението не е възможна, жената трябва да получи допълнителна консултация относно рисковете с валпроат за неродения плод в подкрепа на информираното й вземане на решение относно семейното планиране.

За показанието биполярно разстройство, ако жената планира да забременее, трябва да се проведе консултация със специалист с опит в лечението на биполярно разстройство и лечението с валпроат трябва да се преустанови, и ако е необходимо да се премине на алтернативно лечение преди зачеване и преди прекратяване на контрацепцията.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Бременни жени
Валпроат като лечение на биполярно разстройство е противопоказан за употреба по време на бременност. Валпроат като лечение за епилепсия, е противопоказан при бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение (виж точка 4.3 и 4.4).

Ако жена, която се лекува с валпроат, забременее, тя трябва незабавно да се насочи към специалист, за да се преоцени лечението с валпроат и да се обсъдят алтернативни възможности. По време на бременност, тонично-клоничните гърчове на майката и епилептичен статус с хипоксия могат да носят определен риск от смърт за майката и плода.

Ако, въпреки известните рискове с валпроат при бременност и след внимателно обмисляне на алтернативно лечение, при изключителни обстоятелства бременната жена трябва да получава валпроат за епилепсия, препоръчва се:

- Да се използва най-ниската ефективна доза и да се разделя дневната доза валпроат на няколко малки дози, които трябва да се приемат през целия ден. Употребата на лекарствена форма с удължено освобождаване може да е за предпочитане пред други лекарствени форми, за да се избегнат високи максимални плазмени концентрации (вж. точка 4.2).

Всички пациентки с експозиция на валпроат по време на бременност и техните партньори трябва да бъдат насочени към специалист с опит в тератологията за оценка и консултиране относно експонираната бременност. Трябва да се извършва специализиран пренатален мониторинг за откриване на възможна поява на дефекти на невралната тръба или други малформации. Приемането на добавки с фолиева киселина преди бременността може да намали риска от дефекти на невралната тръба, които могат да се появят при всяка бременност. Наличните данни обаче, не предполагат, че фолиевата киселина предотвратява появата на вродени дефекти или малформации поради експозиция на валпроат.

Терапията с валпроат не трябва да се прекъсва без преоценка на ползите и рисковете от лечението с валпроат за пациентката, от лекар с клиничен опит в лечението на епилепсия или биполярно разстройство.

<u>Риск за новороденото</u>
- Много рядко са докладвани случаи на хеморагичен синдром при новородени, чиито майки са приемали валпроат по време на бременност Този хеморагичен синдром е свързан с тромбоцитопения, хипофибриногенемия и/или до намаляване на други фактори на кръвосъсирването. Афибринемия е докладвана също и може да бъде с фатален изход. Този хеморагичен синдром, обаче, трябва да се разграничи от на витамин К-зависимите фактори, индуцирани от фенобарбитал или други ензимни индуктори. Следователно, броят на тромбоцитите, нивото на фибриногена в плазмата, коагулационни тестове и фактори на кръвосъсирването трябва да се изследват при новородени.
- Случаи на хипогликемия са били докладвани при новородени, чиито майки са приемали валпроат по време на третия триместър от бременността
- Случаи на хипотиреоидизъм са били докладвани при новородени, чиито майки са приемали валпроат по време на бременност.
- Синдром на отнемането (като, и в частност възбуда, раздразнителност, свръхвъзбудимост, нервност, хиперкинезия, нарушен тонус, тремор, конвулсии и нарушения на храненето) може да се появи при новородени, чиито майки са приемали валпроат по време на последния триместър от бременността.

<u>Мъже и потенциален риск от разстройства на неврологичното развитие при деца чиито бащи са лекувани с валпроат през 3-те месеца преди зачеването.</u>

Ретроспективно обсервационно проучване в 3 скандинавски държави показва повишен риск от разстройства на неврологичното развитие (neurodevelopmental disorders, NDD) при деца (от 0 до 11-годишна възраст), чиито бащи са лекувани с валпроат като монотерапия през 3-те месеца преди зачеването, в сравнение с децата, чиито бащи са лекувани с ламотрижин или

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

леветирацетам като монотерапия, с обобщено коригирано съотношение на риска (HR) 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Коригираният кумулативен риск от NDD варира между 4,0 % и 5,6 % в групата на валпроат спрямо между 2,3 % и 3,2 % в комбинираната група на ламотрижин/леветирацетам. Проучването не е достатъчно мащабно, за да се изследва връзката със специфични подтипове NDD, а ограниченията на проучването включват потенциално „замъгляване“, свързано с показанието и разлики във времето на проследяване между групите с експозиция. Средното време на проследяване на децата в групата с валпроат варира между 5,0 и 9,2 години в сравнение с 4,8 и 6,6 години за децата в групата с ламотрижин/леветирацетам. Като цяло е възможен повишен риск от NDD при деца на бащи, лекувани с валпроат през 3-те месеца преди зачеването, но причинноследствената връзка с употребата на валпроат не е потвърдена. Освен това в проучването не е оценен рискът от NDD при деца, чиито бащи са спрели приема на валпроат повече от 3 месеца преди зачеването (т.е. е възможна нова сперматогенеза без експозиция на валпроат).

Като предпазна мярка, предписващите лекари трябва да информират пациентите мъже за този потенциален риск и да обсъдят необходимостта от ефективна контрацепция, включително за партньорката, докато използват валпроат и поне 3 месеца след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4). Пациентите от мъжки пол не трябва да дарят сперма по време на лечението и в продължение на поне 3 месеца след прекратяване на лечението.

Пациентите мъже, лекувани с валпроат, трябва редовно да се преглеждат от лекуващия ги лекар, за да се прецени дали валпроатът е най-подходящото лечение за тях. За пациенти от мъжки пол, които планират да заченат дете, трябва да се обмислят и да се обсъдят с тях подходящи алтернативи на лечението. Във всеки отделен случай трябва да се преценят индивидуалните обстоятелства. Препоръчва се при необходимост да се потърси съвет от специалист с опит в лечението на епилепсия или биполярно разстройство.

<u>Кърмене</u>
Екскрецията на валпроат в майчиното мляко е в диапазона от 1% до 10% от серумните нива на майката. Хематологични нарушения са наблюдавани при новородени/бебета, когато са кърмени от майки, приемали валпроат (вж. точка 4.8).

Трябва да се вземе решение относно спиране на кърменето или преустановяване/ограничение на лечението с Конвулекс хроно, като се имат предвид ползите от кърмене за детето и ползата от лечение за майката.

<u>Фертилитет</u>
Има съобщения за аменорея, поликистозни яйчници и увеличени нива на тестостерона при жени, приемали валпроат (вж. точка 4.8). Прилагането на валпроат може също да наруши фертилитета при мъже (вж. точка 4.8). Докладвани случаи показват, че нарушенията на фертилитета са обратими след преустановяване на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни. Прилагането на Конвулекс хроно може да установи пълен контрол върху пристъпите, така че съответния пациент да притежава шофьорска книжка.
Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от преходна сънливост, особено в случаите на антиконвулсантна политерапия или комбинирането с бензодиазепини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система: Валпроата потиска втория етап от тромбоцитната агрегация, което води до удължаване на времето на кървене и често до тромбоцитопения. Те обикновено са свързани с приложение на дози по-високи от препоръчителните и са обратими. Спонтанното натъртване или кръвотечение са индикации за прекъсване на лечението, докато не се получат изследванията. По-рядко се съобщава за потискане на червения кръвен ред, левкопения или панцитопения; кръвната картина се възвръща до нормалните стойности при

прекъсване на лечението. Понякога може да се получи и изолирано намаляване на фибриногена.

Нарушения на ендокринната система: Налице са изолирани съобщения за нередовни периоди на аменорея. Рядко се съобщава за увеличени нива на тестостерона.

Нарушения на метаболизма и храненето: Може да се получи хиперамониемия без промени в тестовете, които отразяват чернодробната функция. Изолирана и умерена хиперамониемия може да се получи често, но тя обикновено е преходна и не налага прекратяване на лечението. Тя обаче може да се прояви клинично с повръщане, атаксия и прогресиращо засягане на съзнанието. При появата на такива симптоми се налага прекратяване на лечението с Конвулекс хроно. Хиперамониемия с неврологични симптоми също е възможна (вж. точка 4.4). Рядко се съобщава за поява на отоци. Рядко се съобщава за затлъстяване.
Съществуват редки съобщения за развитие на панкреатит, понякога с фатален изход (вж. точка 4.4).

Нарушения на нервната система: Рядко се съобщава за поява на атаксия и тремор и се счита, че те представляват дозозависими ефекти.
Понякога се съобщава за седиращ ефект, но обикновено това се получава при комбинация с други антиконвулсанти. При монотерапия това може да се получи в редки случаи през ранните етапи на лечението и обикновено е преходно. Съобщава се за редки случаи на отпуснатост или объркаост, понякога прерастващи до ступор, понякога асоциирани с халюцинации или конвулсии. Много рядко е наблюдавана енцефалопатия или кома. Тези случаи най-често могат да бъдат свързани с твърде висока първоначална доза или твърде бързо покачване на дозировката, както и с едновременна употреба на други антиконвулсанти, напр. фенобарбитал. Тези ефекти са обратими при спиране на лечението или намаляване на дозировката.
Съществуват много редки съобщения за преходни екстрапирамидни симптоми, вкл. паркинсонизъм. Възможна е и обратима деменция.
Може да се получи повишаване на вниманието, което обикновено е с благотворен ефект, но понякога е възможна агресия, хиперактивност или поведенческо объркване.
По-рядко се съобщава за преходна или трайна загуба на слуха, като причинно-следствената връзка за това не може да бъде установена.
В редки случаи се съобщава за диплопия.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:
Нечести: плеврален излив (еозинофилен).

Стомашно-чревни нарушения: Повишаване на апетита и съответно нарастване на теглото не са необичайни явления (вж. точка 4.4). Леки стомашни дразнения и много по-рядко гадене са често явление при някои пациенти, особено в началото на лечението, но те могат да бъдат избегнати чрез прилагане на ентеросолвентна натриев валпроат, напр. Конвулекс капсули или Конвулекс хроно по време или след хранене.

Хепатобилиарни нарушения: Нарушения във функцията на черния дроб, чернодробна недостатъчност, включително и с фатални последици, може да се получи при пациенти, чието лечение включва натриев валпроат или натриев валпроат. Пациентите с най-голям риск са деца, най-вече на възраст под три години и такива, с вродени метаболитни или дегенеративни заболявания, органични мозъчни заболявания или тежки припадъци, свързани с умствена изостаналост. Такива инциденти могат да се случат най-вече през първите шест месеца от лечението, като периода с най-голям риск е между втората и дванадесетата седмица и обикновено засяга пациенти на политерапия с антиконвулсанти. При тази група пациенти монотерапията е за предпочитане.
Клиничните симптоми са по-показателен признак, отколкото лабораторните показатели в ранните стадии на чернодробната недостатъчност. Сериозна или фатална хепатотоксичност може да се предходи от неспецифични симптоми, обикновено с внезапно начало, като: загуба на ефекта от лечението върху припадъците, физическо неразположение, слабост, вялост, отоци, анорексия, повръщане, коремна болка, сънливост, жълтеница. Тези признаци са сигнал за незабавно прекратяване на лечението. Необходимо е пациентите да бъдат предварително инструктирани, че трябва незабавно да

уведомят лекуващия лекар при появата на някой от описаните симптоми. Тъй като представлява трудност определянето на това кое изследване да се извърши, ако това е необходимо, уместно е да се започне с тестове, които се отнасят до протеиновата синтеза напр. протромбиново време. Повишените чернодробни ензими не са необичайно явление при лечение с валпроат, като това обикновено е преходно или се повлиява от понижаване на дозировката.
Пациенти с такива биохимични аномалии в хода на лечението периодично трябва да бъдат клинично оценявани и да им бъдат извършвани тестове за определяне на чернодробната функция, включително протромбиново време, до възвръщане на последните в нормални граници. Понякога изменения в протромбиновото време, продължаващи дълго време, особено във връзка с други релевантни аномалии, изискват прекратяване на лечението. Всякаква съпътстваща употреба на салицилати трябва да бъде преустановена, тъй като те използват същите метаболитни пътища.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: У някои пациенти може да се получи преходен косопад. Този ефект не е дозозависим и обикновено в рамките на шест месеца започва нормален растеж на косата, въпреки че косата може да стане по-къдрава от предишната. Често се съобщават нарушения на нокътя и нокътното ложе. Значително по-рядко се съобщава за поява на обриви и хирзуитизъм. Има редки съобщения за кожни реакции, като екзантемен обрив. В изключително редки случаи се съобщава за токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе. Акне. С неизвестна честота: хиперпигментация.

Нарушения на метаболизма и храненето: Може да се получи хиперамониемия без промени в тестовете, които отразяват чернодробната функция. Изолирана и умерена хиперамониемия може да се получи често, но тя обикновено е преходна и не налага прекратяване на лечението. Тя обаче може да се прояви клинично с повръщане, атаксия и прогресиращо засягане на съзнанието. При появата на такива симптоми се налага прекратяване на лечението с Конвулекс хроно. Хиперамониемия с неврологични симптоми също е възможна (вж. точка 4.4). Рядко се съобщава за поява на отоци.
Съществуват редки съобщения за развитие на панкреатит, понякога с фатален изход (вж. точка 4.4).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: Има съобщения за намаляване на минералната плътност на костите, остеопения и остеопороза при пациенти на продължителна терапия с Конвулекс. Механизмът на тези ефекти върху костния метаболизъм не е известен.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: Съществуват много редки съобщения за развитие на обратим синдром на Fanconi (дефект в проксималната бъбречна тубуларна функция с резултат глюкозурия, фосфатурия, аминоацидурия и урикозурия), свързан с терапията с валпроат, но механизмът му все още не е напълно изяснен.
Често е наблюдавана уринарна инконтитенция.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: Много рядко може да се получи гинекомастия.

Вродени, фамилни и генетични нарушения
Вродени малформации и нарушения в развитието (вж. точка 4.4 и точка 4.6).

Други: Съществуват редки съобщения за поява на васкулити. Алергични реакции (от обриви до хиперсензитивни реакции) също са възможни. Трайна или обратима загуба на слуха, като връзката между причината и ефекта не е изяснена.

Педиатрична популация
Профилът на безопасност на валпроат за педиатричната популация е сравним с този при възрастните, но някои нежелани лекарствени реакции са по-тежко изразени или се срещат по-често главно в педиатричната популация. Съществува специфичен риск от тежко увреждане на черния дроб при новородени и при малки деца, особено при деца под 3 години. Освен това, за малките

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

деца съществува специфичен риск от развитие на панкреатит. Тези рискове намаляват с увеличаване на възрастта (вж. точка 4.4). Психични нарушения, като агресивност, възбуда, нарушение на вниманието, абнормно поведение, психомоторна активност и нарушена способност за учене, се наблюдават предимно в педиатричната популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев'' № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Има съобщения за случаи за предозиране на валпроат - случайно или с цел самоубийство. Плазмени концентрации, които надвишават пет до шест пъти максималните терапевтични стойности, обикновено се изявяват с гадене, повръщане и световъртеж, хипотония, хипорефлексия, миоза.

При масивно предозиране, т.е. плазмени концентрации десет - двадесет пъти над максималните терапевтични стойности, може да се получи сериозно потискане на централната нервна система и дишането. Симптомите могат да бъдат различни и понякога могат да се получат и гърчове при тези високи плазмени нива (вж. точка 5.2). Съществуват съобщения за мозъчен оток и повишено вътречерепно налягане). Има съобщения и за смърт в резултат на свръхпредозиране. Наличието на натрий в съединенията с валпроат може да доведе до хипернатриемия в случаите на предозиране.
Болничното лечение при свръхпредозиране включва прилагане на средства, предизвикващи повръщане, стомашен лаваж, асистирано дишане и други реанимационни мероприятия.

Хемодиализа и хемоперфузия се прилагат успешно. Използва се също венозно приложение на налоксон, понякога едновременно с активен въглен орално.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства.

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, АТС код: N03 A G01.

Натриевият валпроат е антиконвулсант.

Най-силно изразеният начин на действие на валпроата е потенциране инхибиторния ефект на гама-амино маслената киселина (ГАМК) чрез действие върху синтезата и метаболизма на ГАМК.
Добрият ефект и бързото действие на валпроата за лечение на остри манийни епизоди при пациенти с манийно-депресивни (биполарни) разстройства е доказано от редица плацебо контролирани клинични проучвания. Ефектът на валпроата за продължително лечение на мания (повече от 3 седмици) *все още* не е обсъждан в клинични проучвания. Ефективността на валпроата в профилактиката на мигрената е доказана в редица плацебо контролирани двойно слепи проучвания. Продължителността на употреба при това показание е изследвана за период до три години.
В някои *in-vitro* изследвания се съобщава, че натриевият валпроат може да стимулира HIV репликацията, но изследвания върху периферни кръвни мононуклеарни клетки от HIV-носители показват, че натриевият валпроат не притежава митогеноподобен ефект върху индукцията на HTIV репликацията. Ефектът на натриевия валпроат върху HIV репликацията *ex-vivo* е много вариабилен, най-вече по отношение на качество, вероятно не е свързан с дозата и не е документиран при хора.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

5.2 Фармакокинетични свойства

Плазменият полуживот на натриевия валпроат се движи между 8 и 20 часа. Обикновено той е по-кратък у деца.
При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност може да се окаже необходимо да се промени дозировката в съответствие с нивата на свободния натриев валпроат в серума.
Препоръчителната ефективна терапевтична граница на плазмените нива на натриев валпроат са 40-100 mg/l (278-694 µmol/l). Тези стойности могат да зависят от времето на взимане на пробата и наличието на ко-медикация. Процентът на свободното (несвързано) лекарство е обикновено между 6% и 15% от общото плазмено ниво. Възможността за поява на странични ефекти нараства при стойности на плазмените нива, които надвишават ефективната терапевтична граница.
Фармакологичните (или терапевтични) ефекти на Конвулекс хроно не корелират тясно с общото или свободно (несвързано) плазмено ниво на валпроат.
Формулата на Конвулекс хроно е с контролирано освобождаване на активно действащото вещество, което при фармакокинетични изследвания е показало по-малки флуктуации в плазмените концентрации, сравнено с други известни форми -конвенционални или с изменено освобождаване на натриев валпроат.
В случаите, при които измерването на плазмените нива се счита за необходимо, фармакокинетиката на Конвулекс хроно прави измерването на плазмените нива в по-малка степен зависимо от времето на взимане на пробата.
Формулата на Конвулекс хроно е биоеквивалентна на други валпроати с контролирано освобождаване относно средните зони под кривата, отразяваща плазмените концентрации по отношение на времето. Фармакокинетичните данни за steady-state показват, че пиковата концентрация (C_{max}) и минималната концентрация (C_{min}) на Конвулекс хроно се намират в рамките на ефективната терапевтична граница на плазмените нива, която е общоприета за натриев валпроат.

При деца над 10 годишна възраст и при юноши клирънсът на валпроат е подобен на този, установен при възрастни. При педиатричните пациенти под 10 години системният клирънс на валпроат варира с възрастта. При новородените и бебетата до 2 месеца клирънсът на валпроат е понижен в сравнение с този при възрастни и е най-нисък непосредствено след раждането. В обзор от научната литература е публикувано, че плазменият полуживот на валпроат при бебета под 2 месеца показва значителна вариабилност на стойностите от 1 до 67 часа. При деца на възраст от 2 до 10 години клирънсът на валпроат е с 50% по-висок от този при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за токсичност при многократно прилагане са съобщени тестикуларна дегенерация/атрофия или нарушения в сперматогенезата и намаляване на теглото на тестисите при възрастни плъхове и кучета след перорално приложение в дози съответно 1 250 mg/kg/ден и 150 mg/kg/ден.
При ювенилни плъхове намаляване на теглото на тестисите е наблюдавано само при дози, надвишаващи максималната поносима доза (от 240 mg/kg/ден при интраперитонеално или интравенозно приложение), без свързани хистопатологични промени. Не са наблюдавани ефекти върху мъжките репродуктивни органи при поносими дози (до 90 mg/kg/ден). Въз основа на тези данни ювенилните животни не се считат за по-податливи по отношение на находки в тестисите, в сравнение с възрастните. Значението на находките в тестисите за педиатричната популация не е известно.
В проучване за фертилитета при плъхове, валпроат в дози до 350 mg/kg/дневно не повлиява репродуктивната функция при мъжките индивиди. Въпреки това инфертилитет при мъжките е идентифициран като нежелана реакция при хората (вж. точки 4.6. и 4.8).

Не са известни други предклинични данни, които да дават на изписващите лекарството допълнителна информация, освен тази, която е включена в другите раздели на кратката характеристика на продукта (SPC).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Монохидрат на лимонена киселина
Етилцелулоза
Кополимер на амониев метакрилат (тип B) (съдържащ сорбитна киселина)
Пречистен талк
Колоиден силициев диоксид
Магнезиев стеарат.

Филмово покритие:
Кополимер на амониев метакрилат (тип A & B) (съдържащ сорбитна киселина)
Пречистен талк
Кармелоза натриева сол
Титанов диоксид (E 171)
Триетил цитрат
Ванилин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

Срок на годност след първото отваряне: 6 месеца на температура до 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания за температурата на съхранение. Опаковката да се съхранява плътно затворена.
Разчупените таблетки да се съхраняват в шишето.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

а) Стъклено шише с кехлибарен цвят (хидролитично устойчив тип III, PhEur) и HDPE бял капак на винт, защитен срещу случайно отваряне и HDPE бяла откъсваща се лента, поставено в картонена кутия.
или
б) HDPE цилиндрично шише за таблетки с LDPE капак на винт, затварящ се с прищракване и защитен срещу случайно отваряне, LDPE откъсваща се лента и уплътнителен пръстен, поставено в картонена кутия.
или
с) PE цилиндричен флакон с HDPE бяло капаче, защитено срещу случайно отваряне и LDPE бяла откъсваща се лента с/без абсорбент, поставено в картонена кутия.

Опаковки:
Конвулекс хроно 300 mg: 50 и 100 таблетки.
Конвулекс хроно 500 mg: 30, 50 и 100 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

G. L. Phrama GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Конвулекс хроно 300 mg
20030189
Конвулекс хроно 500 mg
20030190

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВЯНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 март 2003 г.
Дата на последно подновяване: 14 март 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *